

**Über das tageszeitliche Verhalten
von Glukose- und Insulinkonzentrationen
nach wiederholter B-Zellen-Stimulation mit
einem Oligosaccharid-Gemisch**

von

Ingo Reichelt

aus

Waldenburg/Schlesien

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

**Über das tageszeitliche Verhalten
von Glukose- und Insulinkonzentrationen
nach wiederholter B-Zellen-Stimulation mit
einem Oligosaccharid-Gemisch**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Ingo Reichelt
aus
Waldenburg/Schlesien

Gedruckt

mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof.Dr.med.E.Rügheimer

Referent: Priv.Doz.Dr.W.Grabner

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 22. September 1975

Gewidmet meiner Mutter

I N H A L T

	Seite
Einleitung	1
Probanden und Methoden	2
Ergebnisse	3
Diskussion	8
Zusammenfassung	12
Literatur	14
Abbildungen und Tabellen	19

Bereits im Jahre 1964 berichtete Roberts (19), 3 Jahre später Bowen und Reeves (5) über tageszeitliche Schwankungen der Glukoseverwertung. Jarrett, Keen, Baker und Oakley konnten diese Ergebnisse in der Folgezeit bestätigen (11, 12, 13). Auch weitere Arbeitsgruppen haben sich in den letzten Jahren mit dem physiologisch und sicher auch patho-physiologisch bedeutsamen Phänomen der in den Abendstunden verminderten Glukosetoleranz beschäftigt (1-4, 6, 14, 15, 23, 24).

Ober die Ursachen dieser zirkadianen Rhythmik blieben jedoch die Auffassungen bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt geteilt. Jarrett, Keen, Baker und Oakley fanden in den Abendstunden eine auf den Glukosereiz verminderte Bereitstellung von Insulin (13). Carrol und Nestel dagegen beobachteten nach oraler Glukosebelastung abends höhere Insulinwerte als morgens. Auch der von den Autoren berechnete insulinogene Index nach Seltzer zeigte keine Störung der Insulinbereitstellung im Verhältnis zum Glukoseanstieg (6).

Aufgrund dieser noch strittigen Fragen sollte geprüft werden, ob sich die zirkadiane Rhythmik der Glukosetoleranz durch die orale Gabe eines zu verschiedenen Tageszeiten applizierten Oligosaccharid-Gemisches nachweisen läßt. Darüber hinaus ergab sich die Frage, ob sich tageszeitliche Schwankungen der Insulinsekretion feststellen lassen. In diesem Zusammenhang sollte gleichzeitig untersucht werden, ob die morgens, mittags und abendsgemessene Hormonfreisetzung quantitativ unterschiedlich ist und/oder auf einer veränderten Sekretionsdynamik beruht.

Probanden und Methoden

An den Untersuchungen nahmen 17 gesunde, männliche Versuchspersonen im Alter zwischen 19 und 26 Jahren teil. Jeder Proband erhielt am gleichen Tage morgens um 7 Uhr, mittags um 12 Uhr und abends um 17 Uhr 400 ml des Oligosaccharid-Gemisches Dextro-OGT R, die einer Belastung mit jeweils 100g Glukose entsprechen.

Die Dauer der Stimulationsperioden betrug jeweils 2 Stunden. Venenblut zur enzymatischen Blutzucker- (20) und radioimmunologischen Insulin-Bestimmung (25) wurde zu Beginn sowie 30, 60, 90 und 120 Min. nach Oligosaccharid-Gabe entnommen. Die einzelnen Proben wurden zunächst bis zur Gerinnung bei Zimmertemperatur aufbewahrt, danach abzentrifugiert und das Serum bis zur Durchführung der Analysen eingefroren. Am Versuchstag waren zusätzliche Nahrungsaufnahme, Rauchen und stärkere körperliche Aktivität untersagt.

Die nach Belastung gemessenen Blutzucker- und Insulin-Konzentrationen wurden zunächst in Form der Einzelverläufe dargestellt.

Für beide Parameter wurden zu allen Versuchszeitpunkten die Mittelwerte mit ihrem 95%-Konfidenzbereich, die Perley- und die Seltzer-Indices bestimmt (17, 21; 22).

Da die an den jeweils 5 aufeinanderfolgenden Meßzeitpunkten ermittelten Blutzucker- und Insulinwerte als voneinander abhängig gesehen werden müssen und bei alleiniger Berücksichtigung der Meßwerte einzelner Versuchszeitpunkte keine ausreichende Charakterisierung der Tagesrhythmik erreicht werden

kann, erfolgte zusätzlich bei 9 Probanden, die nach Zufallskriterien ausgewählt wurden, die Berechnung der Reaktionsflächen für Glukose und Insulin. Die Reaktionsflächen stellen den Flächeninhalt zwischen Ausgangsniveau und Kurvenverlauf der beiden Parameter vom Beginn bis zum Ende der Belastungsperioden dar. Interindividuelle Unterschiede in den Anfangswerten können hiermit ausgeglichen werden. Es entfällt damit gleichzeitig die Streuung, die durch die unterschiedlichen individuellen Ausgangssituationen bedingt wird. Bei negativen Nachschwankungen unter das Ausgangsniveau wurde allein der positive Flächenanteil berücksichtigt, da der negative Flächenanteil durchweg gering war und deshalb vernachlässigt werden konnte. Darstellung und Berechnungsmodus der Reaktionsflächen sind in Abb. 1 wiedergegeben.

Die Überprüfung auf signifikante Unterschiede erfolgte einerseits mit Hilfe der Varianzanalyse und durch den Vergleich der Konfidenzbereiche, andererseits aber auch durch die Anwendung regressionsanalytischer Verfahren, die für die Prüfung der Wechselbeziehung Glukose-Insulin ein brauchbares Verfahren darstellen.

Ergebnisse

1. Einzelverläufe der Glukose- und Insulinkonzentrationen

Aus Abb. 2 geht hervor, daß die Glukoseausgangskonzentrationen zu den verschiedenen Tageszeiten (7 Uhr, 12 Uhr und 17 Uhr)

gleich waren. Die im Verlaufe des Tages zunehmende Störung der Glukoseverwertung zeigte sich besonders in den 90- und 120-Min.-Werten. Die zu diesen Zeitpunkten gemessenen Glukosekonzentrationen waren mittags und abends höher als morgens, darüber hinaus abends höher als mittags.

Die tageszeitlichen Unterschiede in der Insulinsekretion wurden besonders 90 Min. nach der Oligosaccharid-Belastung deutlich. Hierbei zeigte sich ein gleichmäßiges Ansteigen von morgens nach abends. Aber auch bereits 60 Min. nach der B-Zellen-Stimulation waren die Insulinspiegel mittags und abends höher als am Morgen.

Die maximalen Glukosekonzentrationen wurden morgens bereits nach 30 Min., mittags und abends dagegen erst nach 60 Min. gemessen.

Betrachtet man den Verlauf der Insulinkonzentrationen, so zeigte sich, daß die morgens gemessenen Hormonwerte größtenteils bereits nach 30 Min. ihr Maximum erreichten und wieder abfielen, mittags dagegen erst nach 60 oder 90 Min. und abends bei der Mehrzahl der Probanden ebenfalls nach 60, 90 oder gar erst nach 120 Min. Somit ähnelt das Verhalten der Insulinsekretion am Abend der bei Erwachsenen- und Altersdiabetikern bekannten protrahierten Freisetzung des Hormons.

2. Mittelwerte, Perley- und Seltzer-Indices

Die Berechnung der Mittelwerte und ihrer 95%-Konfidenzbereiche ergab, daß die höchsten Glukosekonzentrationen morgens bereits nach 30 Min., mittags ebenfalls nach 30 Min. und abends erst nach 60 Min. gemessen wurden. Interessant war die Beobachtung, daß der 30-Min.-Wert im Durchschnitt mittags höher war als morgens ($p < 0,05$). Dies gilt in gleicher Weise für den Vergleich der 60-, 90- und 120 Min.-Zeitpunkte ($p < 0,05$). Auch am Abend unterschieden sich die nach 30, 60, 90 und 120 Min. gemessenen mittleren Glukosekonzentrationen von denen am Morgen ($p < 0,05$). Gegenüber mittags waren die nach 90 und 120 Min. registrierten Blutzuckerspiegel abends signifikant höher ($p < 0,05$) [Tab. 1] .

Für die mittleren Insulinkonzentrationen gilt, daß die Maximalwerte morgens nach 30, mittags und abends dagegen erst nach 60 Min. registriert wurden. Bei der Betrachtung der 90- und 120-Min.-Zeitpunkte fiel auf, daß die Insulinspiegel nach 90 und 120 Min. im Durchschnitt mittags und abends höher lagen als morgens ($p < 0,05$) [Tab.1] .

Berücksichtigt man die Summe der Gesamtsekretion, so ergibt sich, daß den höheren Blutzuckerkonzentrationen am Abend auch eine größere Menge sezernierten Insulins entspricht. Betrachtet man andererseits die Sekretionsdynamik des Hormons, so fällt der am Abend deutlich protrahierte Freisetzungsmodus auf [Tab. 1] .

In Tab. 2 sind die mittleren Perley- und Seltzer-Indices mit ihren 95%-Konfidenzbereichen dargestellt. Hierbei zeigte sich,

daß der Perley-Index morgens zu allen Zeitpunkten im Durchschnitt höher war als abends. Die statistischen Analysen ergaben jedoch, daß sich nur die 30- und 120-Min.-Werte signifikant voneinander unterschieden ($p < 0,05$). Bei alleiniger Betrachtung dieser beiden Einzelwerte könnte man folgern, daß nach oraler Belastung abends im Verhältnis zur Glukosekonzentration weniger Insulin bereitgestellt wird als morgens. Mit Hilfe des Perley-Index (17) läßt sich jedoch keineswegs nachweisen, ob auf den entsprechenden Glykämieerz auch quantitativ unterschiedliche Mengen von Insulin sezerniert werden. Somit läßt sich auch die Entscheidung darüber, ob die gestörte Glukosetoleranz am Abend auf einer verminderten Insulinbereitstellung beruht, mit dieser Rechengröße nicht treffen.

Durch die Berechnung des insulinogenen Index nach Seltzer (21) läßt sich das Verhalten des Insulinanstieges im Verhältnis zum Glukoseanstieg zu irgendeinem Zeitpunkt nach Belastung berechnen. Da sich jedoch zeigte, daß die Glukosekonzentrationen nach oraler Belastung morgens und mittags für die Zeitpunkte 90 und 120 Min. negativ waren (Tab. 2), ist der Seltzer-Index (21) für diese Zeitpunkte nicht mehr anwendbar. Vergleicht man jedoch allein die 30 und 60 Min. nach oraler Glukosegabe berechneten Indices, so zeigt sich, daß der 30-Min.-Wert morgens signifikant höher als abends, dagegen aber der 60-Min.-Wert abends signifikant höher als morgens ($p < 0,05$) war. Mit Hilfe einer solchen Betrachtungsweise läßt sich somit nachweisen, daß die Insulinsekretion in den Abendstunden verzögert erfolgt (Abb. 3).

3. Reaktionsflächen

Da sich mit Hilfe der Berechnung von Einzelwerten für Glukose und Insulin und der Bestimmung der Perley- und Seltzer-Indices nicht exakt beantworten läßt, ob nach jeweils gleichen Oligosaccharid-Gaben morgens, mittags und abends weniger oder mehr Insulin bereit gestellt wird, muß nach weiteren Parametern gesucht werden. Hierzu sind in erster Linie die sogenannten Reaktionsflächen geeignet, die eine genaue Beurteilung der Gesamtreaktion auf entsprechenden Glukosereiz zu verschiedenen Tageszeiten erlauben. In Tab. 3 ist das Verhalten der Reaktionsflächen für Blutzucker und Insulin dargestellt. Aus den Berechnungen geht hervor, daß die Reaktionsfläche für Glukose abends und mittags signifikant größer als morgens ist ($p < 0,05$). Für Insulin konnte das Anwachsen der Reaktionsflächen nur von morgens nach abends statistisch gesichert werden ($p < 0,05$). Insgesamt ist demnach festzustellen, daß mit Vergrößerung der Reaktionsfläche für Glukose auch die Reaktionsfläche für Insulin ansteigt.

Faßt man alle unter 1. bis 3. gefundenen Resultate zusammen, so ergeben sich folgende Aussagen:

1. Die wiederholte Applikation gleicher Mengen eines Oligosaccharid-Gemisches führt im Laufe des Tages zu einer Abnahme der Glukoseverwertung.
2. Den höheren Glukosekonzentrationen am Abend entsprechen auch höhere Insulinwerte.
3. Die Dynamik der Insulinfreisetzung weist tageszeitliche Unterschiede auf. Am Morgen wird das B-Zellen-Hormon rascher freigesetzt als abends.

4. Die Störung der Glukoseverwertung am Abend beruht nicht auf einer quantitativ unzureichenden, sondern auf einer protrahiert verlaufenden Insulinsekretion und möglicherweise zusätzlich auf einer peripheren Utilisations-Störung.

Diskussion

Von Jarrett und Mitarbeitern wurde die Auffassung vertreten, daß die Periodizität der Glukoseverwertung auf einer in den Abendstunden verminderten Bereitstellung von endogenem Insulin beruht (11, 12, 13). Carrol und Nestel dagegen konnten zeigen, daß die Insulinkonzentrationen von der 60. bis zur 180. Min. nach oraler Belastung mit 100 g Glukose abends höher sind als morgens (6). Diese Ergebnisse stimmen mit den vorliegenden Untersuchungen weitgehend überein. Auch Oakley, Mouer und Wynn fanden bei ihren Untersuchungen abends höhere Insulinwerte als morgens (16).

Die Tagesrhythmik der Glukosetoleranz wurde auch anhand von intravenösen Belastungsversuchen untersucht. Hierbei wurden abends höhere k-Werte gefunden als morgens (1, 6, 14). In Obereinstimmung mit oralen Belastungsversuchen war die Glukoseverwertung abends deutlich vermindert (1, 6, 14). Von Speccia und Mitarbeitern wurden dagegen keine tageszeitlichen Unterschiede der intravenösen Glukosetoleranz beobachtet (23).

Das nach intravenöser Tolbutamid-Gabe untersuchte Verhalten der Blutzuckerkonzentrationen war dadurch charakterisiert, daß die Blutzuckerwerte morgens rascher abfielen als abends (2, 6). Während Baker und Jarret keine signifikanten tageszeitlichen Schwankungen der Insulinsekretion nach Tolbutamid nachweisen konnten (2), fanden Carrol und Nestel morgens eine stärkere Insulinfreisetzung als abends (6).

Der offenbar physiologische Tagesrhythmus der Glukoseverwertung soll unter Langzeitbehandlung mit Sulfonylharnstoffen und Ovulationshemmern erhalten bleiben (16, 18), während er bei Patienten mit Insulinmangeldiabetes und bei Fettsüchtigen aufgehoben sein soll (6, 12, 19).

Das Phänomen der zirkadianen Rhythmik wurde auch unter normalen Ernährungsbedingungen nachgewiesen (3, 14, 24). So fanden Studlar und Hammerl beim Messen der Tagesprofile der freien Fettsäuren, des freien Glyzerins, der Triglyzeride und des Blutzuckers abends um 19 Uhr die höchsten Glukosekonzentrationen (24). Malherbe und Mitarbeiter, die drei gleiche Mahlzeiten zu verschiedenen Tageszeiten verabreichten, fanden dagegen keine Unterschiede in den Blutzuckerkonzentrationen, wohl aber niedrigere Insulinwerte am Abend (14).

Auch an Ratten und Kaninchen wurden tageszeitliche Schwankungen der Glukosetoleranz beschrieben (4).

Als Ursache der zirkadianen Rhythmik wurden verschiedene Arbeitshypothesen diskutiert. Ein glukoneogentischer Effekt des Cortisols scheidet aus, da die Cortisolkonzentrationen

morgens höher sind als abends (7). Auch die Katecholamine scheinen keinen Einfluß auf die Tagesrhythmik zu haben. Nach Blockade der Adrenalinwirkung mit Phentolamin blieb die Tagesschwankung erhalten (6). Auch das Verhalten des Wachstumshormons wurde nach Glukosegabe zu verschiedenen Tageszeiten überprüft. Dabei ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen (16). Eine entscheidende Untersuchung zur Klärung der Tagesrhythmik lieferten Gibson und Jarrett (10). Die Autoren injizierten zu verschiedenen Tageszeiten Insulin in einer Dosierung von 0,1, 0,05 und 0,025 I.E./kg Körpergewicht. Hierbei fanden sie, daß die gleiche Insulindosis morgens stärker wirkt als abends (10). Als Ursache der Tagesschwankung mußte daher eine Abnahme der Insulinempfindlichkeit des Gewebes diskutiert werden. Gleichzeitig zeigten diese Untersuchungen auch, daß die verminderte Glukosetoleranz am Abend nicht auf einem Insulinmangel beruhen kann. Dies geht auch aus den vorliegenden Untersuchungen mit dem Oligosaccharid-Gemisch Dextro-OGT R hervor. Jedoch muß als weitere Teilursache eine am Abend quantitativ zwar ausreichende, jedoch verzögert einsetzende Insulinsekretion diskutiert werden. Dies zeigte sich nicht nur anhand der Insulinsekretionsdynamik der einzelnen Versuchspersonen, sondern auch an den nach 30 und 60 Min. berechneten Seltzer-Indices (Abb. 3).

Wenn auch das Phänomen der zirkadianen Rhythmik mit verminderter Glukosetoleranz in den Abendstunden als physiologisch bezeichnet werden muß, sollte dennoch jedes Kohlenhydratstoß-

angebot auch bei Gesunden am Nachmittag und in den Abendstunden vermieden werden, da mit den vorliegenden Untersuchungen eindeutig gezeigt werden konnte, daß die Glukoseverwertung im Verlaufe des Tages abnimmt. Die 1- und 2-Std.-Werte lagen in einem Bereich, wie sie bei diabetischen Vorstadien gefunden werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Von verschiedenen Autoren wurden tageszeitliche Schwankungen der Glukoseverwertung beobachtet (1 - 6, 11 - 15, 19, 23, 24). Es zeigte sich, daß die Kohlenhydrattoleranz einer zirkadianen Rhythmik unterliegt. Über die Ursachen dieses physiologisch und sicher auch pathophysiologisch bedeutsamen Phänomens blieben die Ansichten bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt geteilt. Es sollte deshalb geprüft werden, ob sich die zirkadiane Rhythmik durch die orale Gabe eines zu verschiedenen Tageszeiten applizierten Oligosaccharid-Gemisches nachweisen läßt. Darüber hinaus sollte festgestellt werden, ob die stimulierte Insulinsekretion tageszeitliche Unterschiede erkennen läßt.

Die Untersuchungen erfolgten an insgesamt 17 gesunden, männlichen Probanden im Alter zwischen 19 und 26 Jahren. Jeder Versuchsteilnehmer erhielt am gleichen Tage morgens um 7 Uhr, mittags um 12 Uhr und abends um 17 Uhr 400 ml des Oligosaccharid-Gemisches Dextro-OGT R (~ 100 g Glukose). Venenblut zur enzymatischen Blutzucker- und radioimmunologischen Insulinbestimmung wurde jeweils zu Beginn sowie 30, 60, 90 und 120 Min. nach Dextro-OGT-Gabe entnommen.

Bei allen Probanden wurden zunächst die Einzelverläufe der Glukose- und Insulinkonzentrationen dargestellt; zudem die Mittelwerte, die Perley-, die Seltzer-Indices und die Reaktionsflächen berechnet.

Aufgrund der Untersuchungsergebnisse konnte festgestellt werden, daß die wiederholte Applikation gleicher Mengen eines Oligosaccharid-Gemisches im Laufe des Tages zu einer Abnahme der Glukoseverwertung führt. Weiterhin zeigte sich, daß den höheren Konzentrationen am Abend auch höhere Insulinspiegel entsprechen. Die Dynamik der Insulinsekretion war dadurch charakterisiert, daß das Hormon am Morgen rascher freigesetzt wurde als abends. Als Ursache der am Abend gestörten Glukoseverwertung ist nicht etwa eine quantitativ unzureichende, sondern eine protrahiert verlaufende Insulinsekretion anzusehen. Als weitere Ursache der Tagesschwankung muß auch eine Abnahme der Insulinempfindlichkeit des Gewebes diskutiert werden.

L I T E R A T U R

- 1) ABRAMS, R.L., CERCHIO, G.M., GRABER, A.L.
Circadian variation of intravenous glucose tolerance
in man
Diabetes 17, 314 (1968)
- 2) BAKER, I.A., JARRET, R.J.
Diurnal variation in the bloodsugar and plasmainulin,
response to tolbutamid
Lancet III, 945 (1972)
- 3) BARTER, P.J., CARROLL, K.F., NESTEL, P.J.
Diurnal fluctuations in triglyceride, free fatty acids,
and insulin during sucrose consumption and insulin
infusion in man
J. Clin. Invest. 50, 683 (1971)
- 4) BEN-DYKE, R.
Diurnal variation of oral glucose tolerance in volunteers
and laboratory animals
Diabetologia 7, 156 (1971)
- 5) BOWEN, A.J., REEVES, R.L.
Diurnal variation in glucose tolerance
Arch. int. Med. 119, 261 (1967)
- 6) CARROL, K.F., NESTEL, P.J.
Diurnal variation in glucose tolerance and insulin
secretion in man
Diabetes 22, 333 (1973)

- 7) CASTLE, A.A., BLESS, H. E.L., SAMUEL, L.T.
The diurnal variation of plasma and urinary excretion
of 17-hydroxycorticosteroids in normal subjects night
workers and blind subjects
J. Clin. Endocrinol. Metab. 16, 622 (1956)
- 8) FAIMAN, C., MOORHOUSE, J.A.
Diurnal variation in the levels of glucose and related
substances in healthy and diabetic subjects during star-
vation
Clin. Sci. 32, 111 (1967)
- 9) FREINKEL, N., MAGER, M., VINNICK, L.
Cyclicity in the interrelationship between plasma and
glucose during starvation in normal young men
J. Lab. Clin. Med. 71, 171 (1968)
- 10) GIBSON, T., JARRETT, R.J.
Diurnal variation in insulin sensitivity
Lancet II, 947 (1972)
- 11) JARRETT, R.J. KEEN, H.
Diurnal variation of oral glucose tolerance: a possible
pointer to the evolution of diabetes mellitus
Brit. med. J. I, 341 (1969)
- 12) JARRETT, R.J., KEEN, H.
Further observations on the diurnal variation in oral
glucose tolerance
Brit.med.J. VI, 334 (1970)

- 13) JARRETT, R.J., BAKER, I.A., KEEN, H., OAKLEY, N.W.
Diurnal variation in oral glucose tolerance: blood
sugar and plasma insulin levels morning, afternoon
and evening
Brit. med. J. I, 199 (1972)
- 14) MALHERBE, C., GASPARO, M.de, HERTOGH, R. de, HOET, H.
Circadian variations in blood sugar and plasma insulin
levels in man
Diabetologia 5, 397 (1969)
- 15) NÉMETH, Š., VIGAS, M., MACHO, L., ŠTUKOVSKY, R.
Diurnal variations of the disappearance rate of glucose
from the blood of healthy subjects as revealed by
intravenous glucose tolerance tests
Diabetologia 6, 641 (1970)
- 16) OAKLEY, N.W., MOUER, D., WYNN, V.
Diurnal variation in oral glucose tolerance: Insulin
and growth hormone. Changes with special reference
to women taking oral contraceptives
Diabetologia 9, 235 (1973)
- 17) PERLEÝ, M., KIPNIS, D.
Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide
of normal weight and obese diabetic and nondiabetic
subjects
Diabetes 15, 867 (1966)
- 18) RIGAS, A.N., BITTLES, A.H., HADDEN, D.R., MONTGOMERY, D.A.D.
Circadian variation of glucose, insulin and free fatty
acids during long term use of oral hypoglycemic agents
in diabetes mellitus
Br. Med. J. 4, 25 (1968)

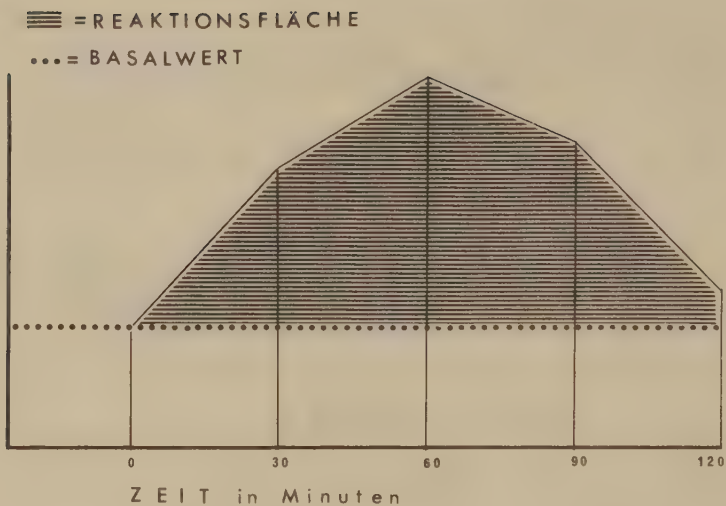
- 19) ROBERTS, H.J.
Afternoon glucose tolerance testing: a key to the
pathogenesis, early diagnosis and prognosis of dia-
betogenic hyperinsulinism
J. Amer. Geriat. Soc. 12, 423 (1964)
- 20) SCHMIDT, F.H.
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und
Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichs-
untersuchungen mit klassischen Methoden
Internist 5, 554 (1963)
- 21) SELTZER, H.S., SMITH, W.L.
Plasma insulin activity after glucose: An index of
insulogenic reserve in normal and diabetic man
Diabetes 8, 417 (1959)
- 22) SELTZER, H.S., ALLEN, E.W., HERRON, A.L., Jr., BREENAN,
M.T.
Insulin secretion in response to glycemic stimulus
Relation of delayed initial release to carbohydrate
intolerance in mild diabetes mellitus
J. Clin. Invest. 46, 323 (1967)
- 23) SPECCIA, G., TAVAZZI, L., FRATINO, P., PETROBOM, V.
Variazioni dell'assimilazione glucida durante la
giornata. I. Variazioni nel soggetto normale e nel
soggetto con obesita essenziale
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 43, 1891 (1967)

- 24) STUDLAR, M.H., HAMMERL, G., NEBOSIS, PICHLER, O.
Tagesprofile der freien Fettsäuren, des freien Glyzerins,
der Triglyzeride und des Blutzuckers bei Stoffwechsel-
gesunden
Klin. Wschr. 48, 238 (1970)
- 25) YALOW, R.S., BERSON, S.A.
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man
J. Clin. Invest. 39, 1157 (1960)

ABBILDUNGEN

und

TABELLEN



$$R = (X_{30} - X_0) \cdot 1 + (X_{60} - X_0) \cdot 1 + (X_{90} - X_0) \cdot 1 + (X_{120} - X_0) \cdot \frac{1}{2}$$

Abb. 1

Graphische Darstellung und Formel zur Berechnung der Reaktionsflächen für Insulin(IMI)- und Blutzuckerkonzentrationen nach oraler Glukosebelastung.

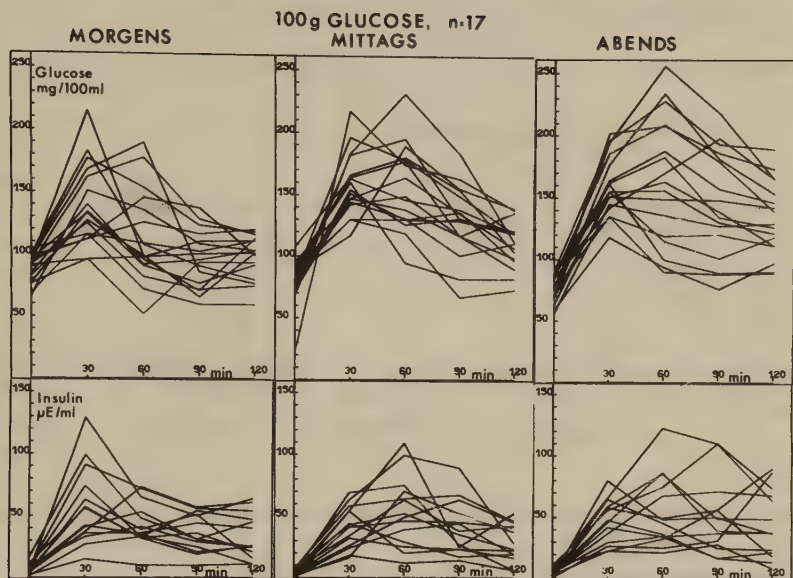


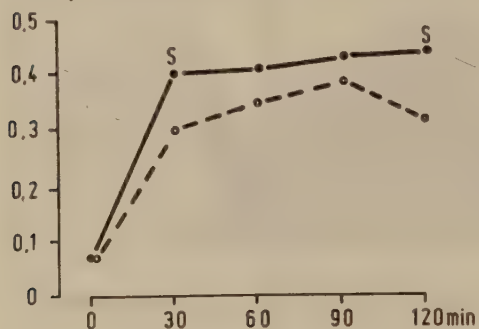
Abb. 2

Einzelverläufe der Blutzucker- und Insulin(IMI)-Konzentrationen bei Stoffwechselgesunden ($n = 17$) nach oraler Belastung mit jeweils 400 ml Dextro-OGTR (~ 100 g Glukose) zu verschiedenen Tageszeiten (morgens 7, mittags 12 und abends 17 Uhr).

Dextro - OGTT[®] oral (~100g Glukose)

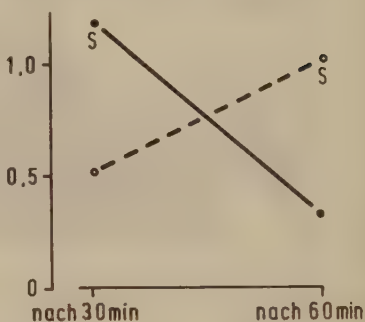
n=9

Perley - Index



●—● Morgenwerte - - - ● Abendwerte

Seltzer - Index



S = p < 0,05

Abb. 3

Tageszeitliche Unterschiede der nach jeweils 400 ml Dextro-OGTR (100 g Glukose) morgens und abends gemessenen Perley-Indices und Seltzer-Indices.

Tab. 1
=====

Tageszeitliches Verhalten von Blutzucker- und Insulinkonzentrationen bei Stoffwechselgesunden (n = 17) nach Belastung mit 3 x 400 ml (~ 3x100 g Glukose) Dextro-OGT^K.
Angabe sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie die 95%-Konfidenzintervalle

Die Applikation des Oligosaccharidgemisches erfolgte um 7, 12 und um 17 Uhr.

		morgens (7-9 Uhr)				
		0	30	60	90	120
Glukose	$\bar{x}$	88	139	113	96	99
(mg/100 ml)	95%-K.I.	82-94	122-155	94-132	84-108	90-108
Insulin	$\bar{x}$	5	55	41	34	29
(μ E/ml)	95%-K.I.	3-7	39-70	31-52	26-41	20-39
		mittags (12-14 Uhr)				
		0	30	60	90	120
Glukose	$\bar{x}$	80	158	156 ^a	129 ^a	110 ^a
(mg/100 ml)	95%-K.I.	71-89	145-171	138-173	114-144	101-120
Insulin	$\bar{x}$	3	41	56	43	39
(μ E/ml)	95%-K.I.	1-4	33-50	43-70	33-52	27-51
		abends (17-19 Uhr)				
		0	30	60	90	120
Glukose	$\bar{x}$	76	160	164 ^a	144 ^a	133 ^{a b}
(mg/100 ml)	95%-K.I.	70-81	148-172	138-191	122-166	117-148
Insulin	$\bar{x}$	4	48	60 ^a	51 ^a	39
(μ E/ml)	95%-K.I.	3-6	38-57	47-74	34-67	27-52

a = signifikant verschieden vom Morgenwert
b = signifikant verschieden vom Mittagwert

Tab. 2
=====

Tageszeitliches Verhalten des Perley- und Seltzer-Index bei Stoffwechselgesunden (n = 17) nach Belastung mit 3 x 400 ml (~3 x 100 g Glukose) Dextro-OGT^R.
Angabe sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie die 95%-Konfidenz-Intervalle

Die Applikation des Oligosaccharidgemisches erfolgte um 7, 12 und 17 Uhr.

		morgens (7-9 Uhr)				
		0	30	60	90	120
Perley-Index	$\bar{x}$	0,07	0,40	0,41	0,43	0,44
	95%-K.I.	0,04-0,09	0,19-0,62	0,27-0,55	0,30-0,57	0,27-0,62
Seltzer-Index	$\bar{x}$	-	1,17	0,33	-0,74	0,61
	95%-K.I.	-	0,30-2,04	2,87-3,44	- 2,32-0,85	-2,9 -4,12
		mittags (12-14 Uhr)				
		0	30	60	90	120
Perley-Index	$\bar{x}$	0,07	0,26	0,39	0,36	0,34
	95%-K.I.	0,01-0,14	0,19-0,32	0,23-0,54	0,30-0,42	0,22-0,47
Seltzer-Index	$\bar{x}$	-	0,55 ^a	1,74	0,59 ^a	0,07
	95%-K.I.	-	0,32-0,77	-0,29-3,78	-0,42-1,59	-1,37-1,51
		abends (17-19 Uhr)				
		0	30	60	90	120
Perley-Index	$\bar{x}$	0,07	0,30 ^a	0,35	0,39	0,32 ^a
	95%-K.I.	0,04-0,09	0,19-0,39	0,26-0,43	0,28-0,50	0,23-0,42
Seltzer-Index	$\bar{x}$	-	0,53 ^a	1,08 ^a	2,52	2,02
	95%-K.I.	-	0,29-0,77	0,23- 1,92	-1,87-5,91	-0,63-4,66

a = signifikant verschieden vom Morgenwert

Tab. 3
=====

Reaktionsflächen von Blutzucker und Insulin bei Gesunden (n = 9) nach Belastung mit 3 x 400 ml Dextro-OGTR (~100 g Glukose) zu verschiedenen Tageszeiten (die Reaktionsfläche ist der positive Flächenanteil zwischen Verlaufskurve und dem Basalniveau von 0 - 120 Min.).

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die 95%-Konfidenzintervalle (K.I.)

Dosierung	Reaktionsfläche von	morgens	mittags	abends
100 g (n = 9)	Glukose (Flächeneinh.) 95%-K.I. $\bar{x}$	120 63-176	236 114-357	258 149-366
	Insulin (Flächeneinh.) 95%-K.I. $\bar{x}$	146 97-195	157 118-195	163 104-223

Herrn Priv.Doiz.Dr.med.W.Grabner danke ich herzlich für die Oberlassung des Themas sowie für die Unterstützung und die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr.med.L.Demling danke ich für die Übernahme des Referates.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Stadtsekretärs Erwin Reichelt und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Schwarzer, wurde ich am 2. Februar 1940 in Waldenburg/Schlesien geboren.

1946 aus meiner Heimat vertrieben, gelangte ich mit meiner Mutter und Bruder schließlich nach Coburg in Bayern, wo mein Vater in einem Lazarett gelegen hatte. Von 1946 bis 1951 besuchte ich in Coburg die Volksschule, anschließend dort die Oberrealschule "Ernestinum", wo ich 1961 die Reifeprüfung ablegte. Den Besuch dieser Schule hatte ich im Schuljahr 1957/58 unterbrochen, welches ich als Austauschschüler in Des Moines, Iowa/USA, verbrachte.

1961 wurde ich zur Ableistung meiner Wehrpflicht zum Versorgungsbataillon 126 nach Amberg/Oberpfalz einberufen, das ich nach zweijähriger Dienstzeit als Leutnant der Reserve verließ.

Im Wintersemester 1963/64 nahm ich an der Universität Würzburg das Studium der Medizin auf, welches ich nach dem plötzlichen Tod meines Vaters im Februar 1964 aus finanziellen Gründen an seinem Ende abbrach. Nach kurzem Versuch in einer kaufmännischen Lehre entschloß ich mich, zum Wintersemester 1964/65 in Würzburg noch einmal mit dem Medizinstudium zu beginnen.

Am 29. Oktober 1965 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach dem Wechsel an die Universität Erlangen zum Sommersemester 1966 - durch Krankheit bedingt - erst am 1. März 1969 dort die ärztliche Vor-Prüfung ab. Am 31. August 1972 bestand ich an der Universität Erlangen die ärztliche Prüfung.

1972 heiratete ich Frau Inge Brühl, geb. Gubert, 1973 wurde unsere Tochter Xenia geboren.

Vom 1. November 1972 bis 31. Oktober 1973 leistete ich am Landkrankenhaus Coburg meine Medizinalassistentenz ab. Seither bin ich am gleichen Hause als Assistenzarzt der Inneren Abteilung tätig.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990